

(54) ORGANIC GERMANIUM COMPOUND AND DRUG CONTAINING SAME

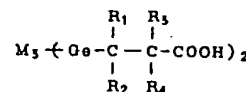
(11) 62-252794 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-81875 (22) 9.4.1986
 (71) ASAI GERMANIUM KENKYUSHO K.K. (72) KOHEI MIYAO(2)
 (51) Int. Cl.⁴ C07F7/30, A61K31/28

NEW MATERIAL: A basic amino acid salt of a compound expressed by formula I (M represents O or S; R₁~R₄ represent H, lower alkyl or aryl).

EXAMPLE: Lysine salt of carboxyethylgermanium sesquioxide.

USE: An antitumor agent, readily preparable as a solid drug because of its superior crystallinity and having excellent antitumor action because of its high absorbability into a body.

PREPARATION: For example, a compound expressed by the formula (example, carboxyethylgermanium sesquioxide, etc.) is mixed with an equivalent amount of a basic amino acid (preferably L-lysine) and dissolved in a small amount of water while heating. Then after filtering off an insoluble substance, the aimed compound is precipitated by adding, for example, ethanol.

**(54) ARTIFICIALLY MODIFIED LIPID, PRODUCTION AND USE THEREOF**

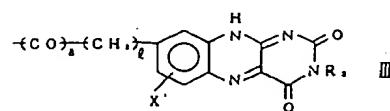
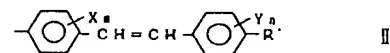
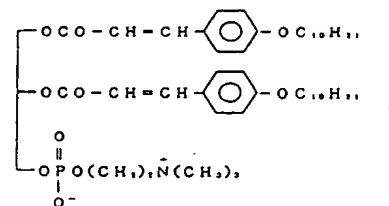
(11) 62-252795 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-53000 (22) 10.3.1986
 (71) DAIKIN IND LTD (72) IWAO TABUSE(1)
 (51) Int. Cl.⁴ C07F9/10, A61K9/10, A61K35/74, A61K37/02, A61K37/22

NEW MATERIAL: An artificially modified lipid which is substituted at a part of lipid with a chromophore.

EXAMPLE: A compound expressed by formula I.

USE: Analysis of lipid-protein interaction in a membrane of organism, capable of measuring at lower concentration than NMR or ESR with good stability.

PREPARATION: For example, a lipid is first hydrolyzed with an alkali to convert an ester residue in the lipid into hydroxyl group, then reacted with an acylating agent, alkylating agent, etc., having a chromophore [example; formulae II and III (R¹ represents 1~15C aliphatic group; X and Y represent halogen atom, alkyl, cyano, etc.; m and n are 0~4; X represents 1~20C alkyl, cyano, halogen, atom, etc.; R² represents 1~20C alkyl; l and n are 0~12; a is 0 or 1), etc.]. The reaction is normally carried out at room temperature ~100°C, if necessary, in an inert solvent such as chloroform, etc.

**(54) PHOSPHORIC ACID ESTER DERIVATIVE AND INSECTICIDAL AND MITICIDAL AGENT CONTAINING SAID DERIVATIVE**

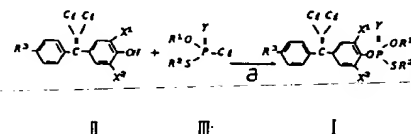
(11) 62-252796 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-291269 (22) 5.12.1986 (33) JP (31) 86p.12849 (32) 22.1.1986
 (71) OTSUKA CHEM CO LTD (72) HISASHI TAKAO
 (51) Int. Cl.⁴ C07F9/18, A01N57/14

NEW MATERIAL: A phosphoric acid ester derivative expressed by formula I (R¹ and R² represent lower alkyl; R³ represents H, halogen atom, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio; X¹ and X² represent H or halogen atom; Y represents O or S).

EXAMPLE: O-Ethyl-S-n-propyl-O-[4-(β,β-dichloro-α-phenyl)vinyl]phenylphosphorothioate.

USE: An insecticidal and miticidal agent without murdering and ruining the order coleoptera such as ladybird, etc., with a superior aftereffect and low toxicity to warm-blooded animals.

PREPARATION: For example, according to the reaction formula, a phenol derivative expressed by formula II is reacted with phosphoric acid chloride expressed by formula III, preferably in 1~1.5 molar ratio based on the former, in the presence of an acid binder (example; tertiary amine, etc.) in a solvent such as methylene chloride, etc., normally at 0~50°C for 1~5hr.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-252795

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月4日

C 07 F 9/10
A 61 K 9/10
35/74
37/02
37/22

3 2 7

6917-4H
6742-4C
8615-4C
8615-4C
8615-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全8頁)

⑮ 発明の名称 人工修飾脂質およびその製法と用途

⑯ 特 願 昭61-53000

⑰ 出 願 昭61(1986)3月10日

⑱ 発 明 者 田 伏 岩 夫 京都市左京区松ヶ崎東楼木町24-1

⑲ 発 明 者 西 谷 孝 子 京都市左京区田中里ノ前町21 石川ビル311

⑳ 出 願 人 ダイキン工業株式会社 大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル

㉑ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

人工修飾脂質およびその製法と用途

2. 特許請求の範囲

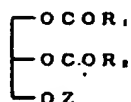
1. 脂質の一部を発色団により置換したことを特徴とする人工修飾脂質。

2. 脂質がリン脂質である特許請求の範囲第1項記載の人工修飾脂質。

3. リン脂質がレシチンである特許請求の範囲第2項記載の人工修飾脂質。

4. 発色団により置換される脂質の一部が脂質のエステル残基である特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の人工修飾脂質。

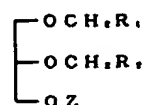
5. 式:



[式中、R₁およびR₂は、同一または異なって、発色団を含む基、Zはリンを含むイオン原子団を表す。]

で示される修飾脂質である特許請求の範囲第4項記載の人工修飾脂質。

6. 式:



[式中、R₁、R₂およびZは前記と同意義。]

で示される修飾脂質である特許請求の範囲第4項記載の人工修飾脂質。

7. 発色団が、芳香族炭化水素または複素環化合物に由来するものである特許請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の修飾脂質。

8. 天然脂質を加水分解して、脂質のエステル基を水酸基に交換し、ついで発色団を有するアシル化剤またはアルキル化剤と反応させて発色団を脂質に導入することを特徴とする人工修飾脂質の製法。

9. 脂質がリン脂質である特許請求の範囲第8項記載の製法。

10. リン脂質がレシチンである特許請求の範囲

図第9項記載の製法。

11. アシル化剤が、酸、塩、酸無水物および酸ハロゲン化物から選ばれた少なくとも1種の化合物である特許請求の範囲第8項記載の製法。

12. アルキル化剤が、ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸エステルである特許請求の範囲第8項記載の製法。

13. 脂質の一部を発色団により置換した人工修飾脂質を含んで成るリボソーム。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、人工修飾脂質およびその製法と用途に関し、さらに詳しくは発色団を持つ基により修飾した人工修飾脂質、その製法並びにそれから成るリボソームに関する。

〔従来技術〕

従来、膜内での脂質-蛋白質間の相互作用の解析は、重水素ラベルまたはスピラベルした脂質を用い、それぞれNMRまたはESRにより行なわれてきた。しかし、重水素ラベルを利用したN

MRでは、情報量が少なく、応答が遅いという欠点がある。また、スピラベルを利用したESRでは、安定性が悪く、膜の性質を損なうという欠点があり、その上、間接的情報しか与えない。

〔発明の目的〕

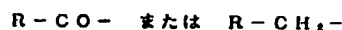
本発明者らは、これらの測定方法に変わるべき方法として、生体系に近い人工系としてCD-プローブで修飾された脂質から新たに合成された人工リボソームを用い、CD-スペクトル測定方法を採用することを着想した。本発明は、その為に利用することができるCD-プローブを持つ人工修飾脂質およびリボソームを提供しようとするものである。

〔発明の構成〕

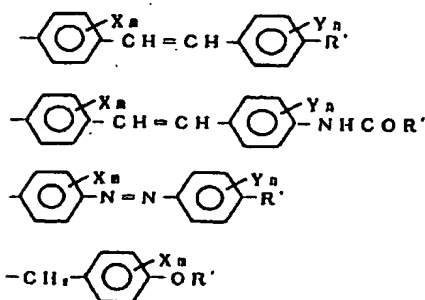
本発明の要旨は、脂質の一部を発色団により置換したことを特徴とする人工修飾脂質に存する。

脂質としては、天然の脂質ならば種類を問わず利用することができるが、とくに不斉中心を持つ脂質、特にリン脂質(たとえば、卵黄レシチン、大豆レシチン)が好ましい。

しくは次に示すような式で示される発色団を導入できるものである：



〔式中、Rは、式：



〔式中、R'は、炭素数1~15の脂肪族基、XおよびYは、同一または異なって、ハロゲン、アルキル、シアノ、ニトロ、アミノ、カルボキシル基または-OR'、n及びnは0~4の整数を表す。〕

で示される基を表す。〕。

複素団化合物から誘導される発色団としては、フラビン誘導体又はインジゴ誘導体をあげること

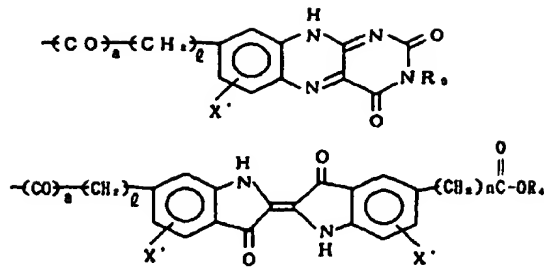
本発明の修飾脂質は、次のようにして調製することができる。

脂質をまずアルカリ加水分解し、脂質中のエステル残基を水酸基に変換する。加水分解は、常套の方法により行えばよい。

加水分解された脂質は、次に発色団を持つアシル化剤、たとえば酸もしくはその誘導体(アルカリ金属塩等の塩、酸無水物、酸ハロゲン化物)またはアルキル化剤、たとえばハロゲン化アルキルもしくはアルコールのスルホン酸エステルと反応させ、発色団を脂質に導入する。上記反応の条件は、脂質が破壊されない条件ならば、特に制限されないが、一般に室温ないし100℃の温度が採用される。反応は、無溶媒で行うことができるが、必要により不活性溶媒(たとえば、クロロホルム、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素)を用いてもよい。

発色団を導入する為のアシル化剤またはアルキル化剤は、紫外部または可視部に吸収を有する発色団を持つものであれば、特に限定されず、好ま

ができる。



[式中、X'は炭素数1～20のアルキル基、シ
アノ、ハロゲン、カルボキシル基またはアミノ基、
R₁は炭素数1～20のアルキル基、R₂は炭素数
1～12のアルキル基、l、nは0～12の整数、
aは0または1を表す。]。

更にピリジン、フラン、チオフェン各誘導体を
複素環化合物の例としてあげることができる。

本発明の人工修飾脂質の中でも好ましいものは、
式：



参照)。

得られた人工修飾脂質からは、常套の方法、た
とえば超音波処理により、リボソームを調製する
ことができる(たとえば、ラッカー、イー(Rack
er, E)、バイオケミストリー・アンド・バイオフイ
ジックス・リサーチ・コミュニケーション(Bioc
hem. Biophys. Res. Commun.)、1973年
第55巻224～230頁参照)。

このようにして得られたリボソームは、状態に
特異的なCDスペクトルを示し、得られるスペク
トルは、温度変化に対して極めて鋭敏にかつ可逆
的に変化する。

この人工リボソームのCDスペクトル変化を解
析することにより、リボソーム膜内での脂質の動
的変化を検討することができる。

さらに、本発明の人工リボソームは、コール酸
透析法、超音波法等により、種々の蛋白質(たと
えば、バクテリオロドプシン)を埋め込むことが
できる(たとえば、メソッド・イン・エンザイモ
ロジー(Method in Enzymology)第88巻17

[式中、R₁およびR₂は、同一または異なって、

発色団を含む基、Zはリンを含むイオン原子団、

例えば、

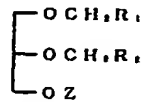


または、



を表す。]

または式：



[式中、R₁、R₂およびZは前記と同意義。]

で示される修飾脂質である。

また、R₁およびR₂の内いずれか一方のみを発
色団を持つ基で置換し、他方は天然脂質に由来す
る基のままにしておくこともできる(後記実施例

～45頁、アカデミック・プレス(Academic
Press)1982年参照)。

蛋白質を取り込んだ人工リボソームを構成する
人工修飾脂質は、運動の制限を受け、脂質-蛋白
質間の定量的な相互作用の評価が可能となる。従っ
て、膜内での蛋白質の状態を観察することができ
る。

本発明の人工修飾脂質は、単独または天然脂
質と共に膜を形成することができ、たとえばLB
膜として利用することができる。LB膜として利
用する場合、本発明の人工修飾脂質は発色団を有
している為、光吸収性または蛍光性をもつLB膜
が得られる。

[発明の効果]

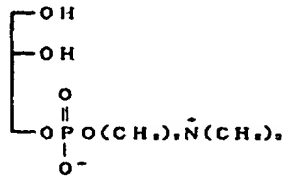
CD-スペクトルは、NMR、ESRよりも低
濃度で、膜内の動的な状態変化を観察することが
可能である。CD-プローブを持つ脂質は、スピ
ンラベルした脂質より安定であるので、それから
合成されるリボソームの安定性がよく、信頼性の
高い測定が行える。

[実施例]

以下、参考例および実施例を示し、本発明を具体的に説明する。

参考例

卵黄レシチン(3.9g)をエチルエーテル(35ml)中に溶解し、遠心分離により不溶物を除去した後、溶液にBu₄N・OH(0.1Mメタノール溶液3.9ml)を加え、室温で数分間手で激しく振とうした。生じた沈殿をデカンテーションにより溶液から分離し、25℃、0.1mmHgで24時間真空乾燥し、式：



で示されるレシチン加水分解物(0.85g)を得た。

実施例1

参考例で得たレシチン加水分解物(0.33g)のメタノール(10ml)溶液を、式：

で示される人工修飾レシチン(1)(0.47g)を得た。収率45%。

なお、カラムクロマトグラフィーの溶出液は、順次、クロロホルム/メタノール(9/1容量)、クロロホルム/メタノール(1/1容量)、クロロホルム/メタノール(1/9容量)であった。

Rf値：0.36(シリカゲル、クロロホルム/メタノール/水=65:25:4)

紫外吸収(CHCl₃):

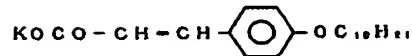
$\lambda_{\text{max}} = 316 \text{ nm } (\epsilon = 4.4 \times 10^4)$ 。

ショルダ=310nm。

NMR(CDCl₃): $\delta = 0.9$ (-CH₃)、1.3 2 (-CH₂-)、3.4 (N-(CH₃)₃)、3.8~4.5 (-OCH₂、グリセリンH、-OCH₂CH₂N⁺)、6.3 (-OCOCH)、6.9(フェニル)、7.5(フェニル)、7.8 (-OCOC=CH)。

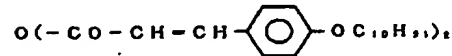
実施例2

参考例で得たレシチン加水分解物0.28gを用い、酸として、式：



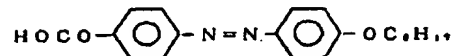
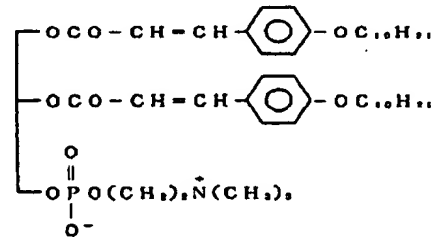
で示される酸塩(0.92g)に室温で加え、メタノールを減圧下に留去して乾固した。

残留固体を、室温、0.1mmHgで一晩乾燥し、これに、

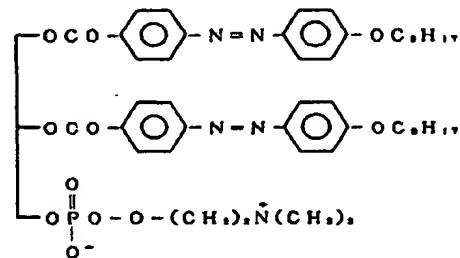


で示される酸無水物(3g)を加え、90℃、0.1mmHgで12時間加熱、乾燥した。

生じた油状物を無水クロロホルムで抽出し、抽出物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、式：



で示される酸のカリウム塩0.89gおよび酸無水物3.0gを用いる以外は実施例1と同様の手順を繰り返して、式：



で示される人工修飾レシチン(2)450mgを得た。

収率44%。

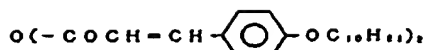
紫外吸収(CHCl₃):

$\lambda_{\text{max}} = 364 \text{ nm } (\epsilon = 5.0 \times 10^4)$ 。

NMR(CDCl₃): $\delta = 7.0$ および8.0(フェニル)。

実施例3

L-リソレシチン(0.3g)および式：

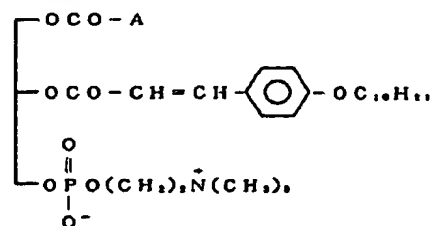


で示される酸無水物(0.7g)を乾燥クロロホルム(60ml)に50℃で溶解し、これに4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(0.15g)を加え、アルゴン気流中、50℃で36時間撹拌した。

クロロホルムを減圧下で除去し、ゲル濾過法(カラム、AG-501-X8; 1x15cm)により精製した(溶出液: クロロホルム/メタノール/水=4:5:1)。

溶出したレシチンは、シリカゲルクロマトグラフィで更に精製した(溶出液: クロロホルム/メタノール=9:1~1:9、勾配法)。

溶出液を濃縮して、式:



実施例5

実施例1で得た修飾レシチン(1)(22mg)を蒸留水(2ml)に懸濁し、アルゴン雰囲気下、15分間(5分x3)超音波処理し、セファローズ(Sephacrose)4Bカラム(直径1cm、長さ30cm)に亙って精製した。

実施例2で得た修飾レシチン(2)は、卵黄レシチンに対するリポソーム(2)の割合が、12.5、25、50および100モル%と成るように混合して、上記と同様の方法で超音波処理に付した。

いずれの場合にも、リポソームフラクションは、卵黄レシチンのみから同様の方法で調製したリポソームと同じであった。溶出してきたリポソーム溶液中のリン脂質の濃度は $6.5 \times 10^{-4}\text{M}$ であった。

修飾レシチン(1)および(2)が、超音波処理により水中で安定なリポソームを形成していることは、電子顕微鏡によっても確認された。

修飾レシチンは、リポソームを形成した状態で、第1図に示したように、状態に特異的なCDスペ

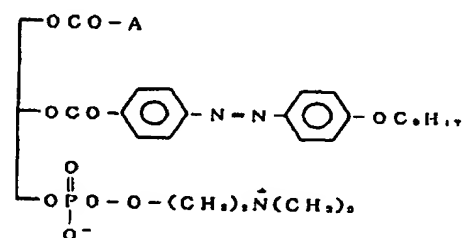
[式中、Aは、卵黄レシチンに由来する基であり、主としてパルミチン酸基(65%)およびステアリン酸基(33%)である。]

で示される人工修飾レシチン(3)(0.174g)を得た。収率37%。

Rf値: 0.36(シリカゲル、クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)。

実施例4

酸として実施例2で用いた酸の無水物を用いる以外は実施例3と同様の手順を繰り返して、式:



[式中、Aは前記と同意義。]

で示される人工修飾レシチン(4)208mgを得た。収率41%。

クトルを示した。第1図中、実線は修飾レシチン(1)の場合、破線は修飾レシチン/卵黄レシチンのモル比が1/3の場合のCDスペクトルである。

CDスペクトルの強度は、いずれのリポソームでも $10^4 \text{deg.cm}^2/\text{dmol}$ のオーダーで、十分大きく、また温度変化に対して可逆的に変化的ことが確認された。

実施例6

人工リポソーム液中での脂質-蛋白質相互作用を検討する為、脂質として実施例1で得た修飾レシチン(1)を、蛋白質としてバクテリオロドプシンを用い、バクテリオロドプシンを含む人工リポソームを作り、バクテリオロドプシンが液中の脂質に及ぼす動的変化をCDスペクトルから検討した。

ハロバクテリウム・ハロビウム(Halobacterium halobium)から紫膜を分離し、コラーナ(Kohrana)の方法に従って、紫膜を外したバクテリオロドプシンおよびデリピデイテッド(delipidated)バクテリオロドプシン(d-バクテリオロ

ドブシン)を単離、精製した。

d-バクテリオロドブシンの再構成リボソーム(BR-リボソーム(1))は、コラーナが報告したコール融点法によって調製した。

標準サンプルとして、バクテリオロドブシンを含まない修飾レシチン(1)のみからなる人工リボソーム(人工リボソーム(1))を同様の方法で調製した。

リボソーム(1)のCDスペクトルは、 $[\theta]_{288nm} = -3.9 \times 10^4 \text{ deg.cm}^2/\text{dmol}$ 、 $[\theta]_{208nm} = -2.9 \times 10^4 \text{ deg.cm}^2/\text{dmol}$ で、スペクトルの強度は、第2図に示すように、温度に依存して可逆的に変化した。CD強度を温度に対してプロットすると第3図のようになり、5℃から10℃の付近ではほとんど変化せず、10℃から20℃にかけて徐々に低下し、25℃から40℃にかけて急激に小さくなる。そして、40℃では再びほぼ一定値になる。

BR-リボソーム(1)では、10℃から20℃で徐々に低下し、25℃から40℃にかけて急激

に小さくなり、40℃で再びほぼ一定値となる。BR-リボソーム(1)では、 $[\theta]_{288nm} = 4.7 \times 10^4 \text{ deg.cm}^2/\text{dmol}$ 、 $[\theta]_{208nm} = -2.5 \times 10^4 \text{ deg.cm}^2/\text{dmol}$ となり、リボソーム(1)に比べて、CD吸収波長と強度に変化が見られた。更に、CD強度の温度依存性(第3図)を見ると、傾向はリボソーム(1)と類似しているが、変化幅が小さくなり、Tc(曲線の変曲点)は、リボソーム(1)では28℃付近であるのに対し、BR-リボソーム(1)では35℃付近となった。

実施例7

ジ-0-フタニル-L-α-グリセリルホスホリルコリンの合成

(1)フタニルクロリドの合成

フィトール30g(0.101mol)、塩化リチウム5.5g(0.130mol)および2,4,6-トリジン15.85g(0.13mol)を三口フラスコに入れた。これに、乾燥DMF100mlを加えて溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、スターラーで攪拌しながらメタンスルホンクロリド15g(0.

13mol)を15分かけて滴下した。滴下後、反応溶液を室温に戻して12時間攪拌した。反応後、溶液を100mlの冷水に注いだ。ここに、エーテル:n-ペンタン=1:1(v/v)混合物500mlを加えて分液漏斗に移し、水層を除いた。有機層を、さらに蒸留水で洗浄(500ml×5回)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、エバポレーターで溶媒を留去した。更に真空ポンプで乾燥し、フタニルクロリドを、茶褐色粘性液体として得た(収量18.02g、収率55.7%)。

¹H-NMR(CDCl₃)

δ = 5.57(ビニルH)、

4.17(-CH₂-C₂)

2.13(C=C-CH₂-)

1.83(C=C-CH₃)

1.33(-CH₂-)

1.0(-CH₃)

(II)1,2-ジ-0-フタニル-3-0-ペン

ジルグリセロールの合成

フタニルクロリド9g(28.6mmol)、グリセロ

¹H-NMR(CDCl₃)

δ = 7.40(フェニルH)、

5.43(ビニルH)

4.60(-O-CH₂-C₂H₅)

4.15(-O-CH₂-C=C)

3.63(-O-CH₂-CH(O)-CH₂-O-)

2.03(-CH-)

特開昭62-252795 (7)

1.67 (C=C-CH₃)

1.23 (-CH₂-)

0.90 (-CH₃)

(iii) PtO₂ 1g (4.4 mmol) を、乾燥酢酸エチル 6 ml に懸濁させて水素置換し、1,2-ジ-0-フタニル-3-O-ベンジルグリセロール 1.0 g (1.36 mmol) を酢酸エチルに溶解させて加えた。水素気流下で30分間、強く攪拌しつつ反応させた。反応終了後、触媒を濾過して除き、溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥し、1,2-O-フタニル-1-α-グリセロールを得た(収量0.825 g、収率96.1%)。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ = 3.43 (-O-CH₂-CH(O)-CH₂-O-)

1.70 (-CH)

1.23 (-CH₂-)

0.90 (-CH₃)

(iv) ジ-0-フタニル-1-α-グリセロホスホリルコリンの合成

溶媒: エタノール)に通し、溶媒を留去して真空ポンプで乾燥した。粘性のある茶色液体0.329 gが得られた。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ = 3.43 (-O-CH₂-, -CH₂-N⁺-)

-N⁺(CH₃)₃)

1.19 (-CH₂-)

0.80 (-CH₃)

4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例5で調製したリボソームのCDスペクトル、

第2図は、実施例6で調製したリボソーム(1)とBR-リボソーム(1)のCDスペクトルの温度依存性を示すグラフ、および

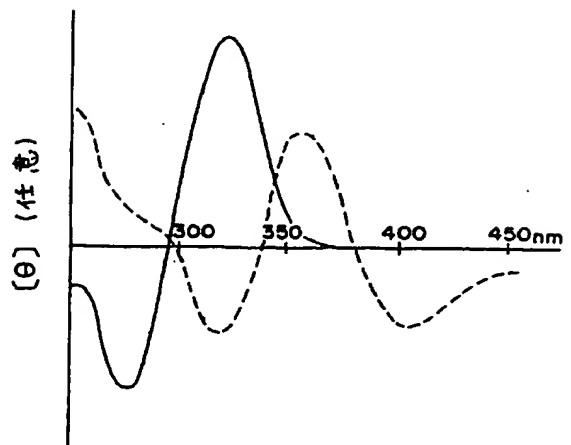
第3図は、実施例6で調製したリボソーム(1)とBR-リボソーム(1)のCD強度の対温度プロットである。

特許出願人 ダイキン工業株式会社

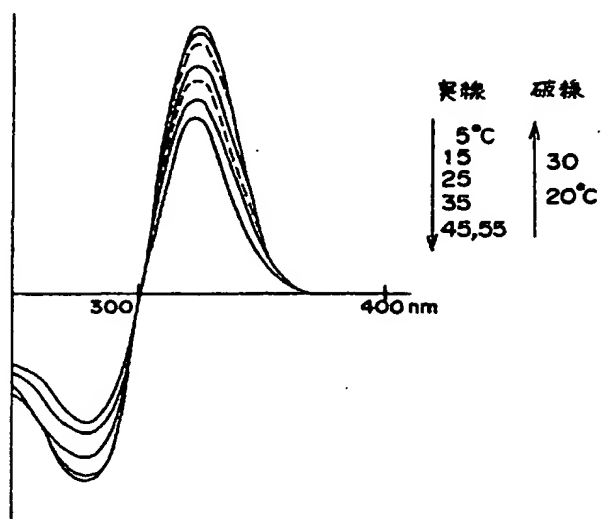
代理人 弁理士 山 保 ほか2名

オキシ塩化リン0.1 ml (1.0 mmol) をナス型フラスコに入れ、ここにグリセロール0.652 g (1.0 mmol)、無水キノリン0.13 ml (1.1 mmol)、エタノールを含まないクロホルム5 mlの混合溶液を氷冷、攪拌しながらゆっくりと滴下した。滴下後は35℃に加温して1時間攪拌して反応させた。反応溶液に、無水条件下で無水ピリジン1.25 ml、コリンクロリド0.15 gを加え、約20時間室温で攪拌した。反応終了後、0.03 mlの蒸留水を加え、30分間攪拌し、反応混合物の不純物を濾過した。濾液を洗液と合わせて、エバポレーターで溶媒を留去した。残渣をエーテルに溶かして遠心分離し、不溶物を除いた。上澄み液であるエーテル溶液を、氷冷した0.1 N硫酸水溶液10 ml、炭酸ナトリウム飽和水溶液、蒸留水で順次洗浄した。エーテル溶液から溶媒を留去し、残渣を30 mlのエタノールに溶解させ、炭酸銀0.38 gを加えて30分間攪拌後、遠心分離して固体を除いた。上澄み液をカラム(アンバーライト(amborlite) IRC-50、1.5 × 20 cm、展開

第1図



第 2 図



第 3 図

